A. Seling

361

Sonderabdruck aus den Berichten der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft
Jahrgang XXXI (1921), Heft 9.

1027. **A. Perling**-Berlin:

Über die hydrolytische Abspaltbarkeit von Phenolcarbonsäuren aus ihren Wismutsalzen.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.)
Eingegangen den 17. August 1921.

Die Wismutsalze neigen in wässeriger Suspension besonders leicht zum hydrolytischen Zerfall. Soweit in der Therapie ihre äußerliche Anwendung in Betracht kommt, ist der Grad der Spaltung weniger von Belang, da diese dann nur in geringem Maße vor sich geht, der Haupteffekt vielmehr der Metallkomponente und der physikalischen Beschaffenheit des Salzes zukommt. Wo es sich dagegen um eine innerliche Wirkung der Wismutpräparate handelt, spielt das Fortschreiten der Hydrolysierung eine wichtige Rolle, da nach der vorherrschenden Ansicht in diesem Falle vornehmlich der Säureanteil zur Geltung kommt.

Die bisher therapeutisch verwendeten Wismutsalze lassen sich in drei Gruppen einteilen:

1. basische Verbindungen mit anorganischen Säuren;
2. organische Verbindungen mit Wismutoxyjodid;
3. Verbindungen mit Phenolcarbonsäuren.

Die letztgenannten Säuren eignen sich am besten dazu, im Darm einen antiseptischen oder adstringierenden Einfluß auszuüben, da sie relativ ungiftig sind.

Ich erhielt nun von Herrn Geheimrat Prof. Dr. Thoms den Auftrag, sowohl neutrales, wie basisches benzoe-, salicyl-, protocatechu-, gallus- und zimtsaures Wismut von möglichst gleichartiger Zusammensetzung herzustellen und zu bestimmen, wie weit deren Hydrolysierung unter verschiedenen Bedingungen fortschreitet. Die Versuche wurden in der Weise angeordnet, daß stets etwa 1 *g* der Substanz genau gewogen und in nachstehender Weise der Einwirkung von jeweilig 50 *ccm* Wasser ausgesetzt wurde:

1. die Anschüttelung blieb bei 18° während einer Stunde unter zeitweiligem Umrühren sich selbst überlassen;
2. dasselbe geschah bei 50°;

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

3. die Suspension wurde eine Stunde lang in der Schüttelmaschine bewegt;
4. sie wurde eine Stunde lang auf 100° erwärmt;
5. während zwei Stunden,
6. während drei Stunden auf 100° erwärmt;
7. dieselbe Substanz wurde viermal hintereinander je zweieinhalb Stunden lang mit dreimal gewechselter Wassermenge von je 50 *ccm*, also mit insgesamt 200 *ccm* Wasser zehn Stunden lang auf 100° erwärmt; danach wurde die Gesamtmenge der abgespaltenen Säure bestimmt.

Die Salze wurden nach möglichst einheitlichen Methoden dargestellt. Von jedem Salze wurde der Prozentgehalt an Wismut durch Veraschen, der an Säure, nachdem sie in Freiheit gesetzt war, durch Wägen oder Titration festgestellt.

Die Menge der abgespaltenen Säure wuchs, wie vorausgesehen, in der gleichen Reihenfolge, in der die Versuche vorgenommen wurden; sie betrug bei den Neutralsalzen im Anfang durchschnittlich 40—50 % der Gesamtsäure, bei den basischen 8 bis 11 % und war bei den letzten Versuchen am größten (vgl. die spätere Zusammenstellung).

Die Säure-Bestimmungen wurden in der Weise ausgeführt, daß die Suspension der benzoe-, salicyl- und zimtsauren Salze nach der Behandlung wiederholt mit Äther ausgeschüttelt, das Filtrat im Scheidetrichter getrennt und die ätherische Lösung in einem gewogenen Kölbchen zur Verdunstung gebracht wurde; nach vorsichtigem Trocknen wurde der Rückstand gewogen. Die Suspension von den protocatechusauren Salzen wurde filtriert und das Filtrat mit $\frac{n}{10}$ bzw. $\frac{n}{50}$ NaOH und Phenolphthalein als Indikator titriert, das der gallussauren nach Jean[1]) mit einer Jod-Jodkali-Lösung und Stärkepapier.

Neutrales Wismutbenzoat von der Formel $(C_6H_5COO)_3Bi$ erhält man in großkristallinischer Beschaffenheit nach Godfrin[2]) durch Umsetzung von Natriumbenzoat mit neutralem Wismutnitrat in Gegenwart von verdünntem Glycerin und mehrtägiges Stehenlassen mit gesättigter Benzoesäurelösung.

---

[1]) Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. I 1107 (1900).
[2]) Journ. de Pharm. et de Ch. (7) 2, 337 (1910).

Die Analyse von 0,1682 g Substanz ergab 0,2726 g CO_2 und 0,0419 g H_2O; von 0,5019 g Substanz 0,2032 g Bi_2O_3.

Ber. C 44,12%, H 2,65%, Bi_2O_3 40,62%.
Gef.: C 44,20%, H 2,79%, Bi_2O_3 40,49%.

Basisches Wismutbenzoat von der Formel

$$(C_6H_5COO\,BiO)_6\,Bi_2O_3$$

wurde nach dem gleichen Autor aus dem neutralen durch Behandeln mit kochendem 95proz. Alkohol erhalten.

Die Analyse ergab: 0,1740 g Substanz: 0,1258 g CO_2, 0,0182 g H_2O; 0,5676 g Substanz: 0,4149 g Bi_2O_3.

Ber.: C 19,89%, H 1,19%, Bi_2O_3 73,24%.
Gef.: C 19,72%, H 1,17%, Bi_2O_3 73,09%.

Neutrales Wismutsalicylat von der Formel

$$(C_6H_4OHCOO)_3\,Bi$$

entsteht nach H. Beckurts in kleinen Kristallen (Prismen) durch Umsetzung einer schwach alkalischen Natriumsalicylatlösung mit einer salpetersauren Lösung von Wismutnitrat.

Analyse: 0,1570 g Substanz: 0,2334 g CO_2, 0,0320 g H_2O; 0,9844 g Substanz: 0,3672 g Bi_2O_3.

Ber.: C 40,70%, H 2,44%, Bi_2O_3 37,48%.
Gef.: C 40,55%, H 2,28%, Bi_2O_3 37,3%.

Basisches Wismutsalicylat, $C_6H_4OHCOOBi(OH)_2$, wird nach B. Fischer und Grützner[1]) in gleichmäßiger Beschaffenheit und Zusammensetzung erhalten, indem man eine essigsaure Lösung von Wismutnitrat in überschüssige verdünnte Natronlauge eingießt und das entstandene Wismuthydroxyd mit der theoretischen Menge Salicylsäure gelinde bis zur Kristallisation erwärmt.

Analyse: 0,1672 g Substanz: 0,1290 g CO_2, 0,0323 g H_2O; 0,9980 g Substanz: 0,5766 g Bi_2O_3.

Ber.: C 21,16%, H 2,28%, Bi_2O_3 58,43%.
Gef.: C 21,04%, H 2,16%, Bi_2O_3 58,36%.

Neutrales protocatechusaures Wismut

$$(C_6H_3[OH]_2COO)_3Bi$$

wurde analog dem neutralen Benzoat erhalten.

[1]) Arch. d. Pharm. **231**, 683 (1893).

Analyse: 0,1613 g Substanz: 0,2226 g CO_2, 0,0324 g H_2O; 0,5111 g Substanz: 0,1778 g Bi_2O_3.

Ber.: C 37,77%, H 2,27%, Bi_2O_3 34,78%.

Gef.: C 37,64%, H 2,25%, Bi_2O_3 34,79%.

Das basisch-protocatechusaure Wismut

$$C_6H_3(OH)_2COOBi(OH)$$

gewann ich entsprechend dem basischen Salicylat.

Analyse: 0,1440 g Substanz: 0,1122 g CO_2, 0,0227 g H_2O; 0,1758 g Substanz: 0,1030 g Bi_2O_3.

Ber.: C 21,26%, H 1,79%, Bi_2O_3 58,72%.

Gef.: C 21,25%, H 1,76%, Bi_2O_3 58,59%.

Neutrales Wismutgallat von der Formel

$$(C_6H_2[OH]_3COO)_3Bi$$

entsteht nach Büchner[1]) dadurch, daß man eine Lösung von Natriumgallat mit einer von Wismutnitrat in Reaktion treten läßt. Die graugelben Tetraeder zeigten folgende Zusammensetzung:

Analyse: 0,1718 g Substanz: 0,2215 g CO_2, 0,0317 g H_2O; 0,5034 g Substanz: 0,1607 g Bi_2O_3.

Ber.: C 35,24%, H 2,11%, Bi_2O_3 32,44%.

Gef.: C 35,06%, H 2,06%, Bi_2O_3 32,32%.

Basisches Wismutgallat, $C_6H_2(OH)_3COOBi(OH)_2$, erhielt ich nach der vom D.A.B. V angegebenen Vorschrift.

Analyse: 0,1488 g Substanz: 0,1120 g CO_2, 0,0235 g H_2O; 0,6458 g Substanz: 0,3636 g Bi_2O_3.

Ber.: C 20,44%, H 1,72%, Bi_2O_3 56,44%.

Gef.: C 20,53%, H 1,76%, Bi_2O_3 56,3%.

Neutrales zimtsaures Wismut, $(C_6H_5CH{:}CHCOO)_3Bi$, in gleicher Weise wie die anderen Neutralsalze gewonnen, zeigt folgende Zusammensetzung in der Analyse:

0,1620 g Substanz: 0,2957 g CO_2, 0,0469 g H_2O; 0,0578 g Bi_2O_3.

Ber.: C 49,91%, H 3,26%, Bi_2O_3 35,74%.

Gef.: C 49,78%, H 3,24%, Bi_2O_3 35,68%.

Auch das basische zimtsaure Wismut

$$C_6H_5CH{:}CHCOOBi(OH)_2$$

stellte ich wie die vorigen basischen Salze her.

---

[1]) A. 53. 187.

Analyse: 0,1402 g Substanz: 0,1420 g CO_2, 0,0150 g H_2O; 0,5038 g Substanz: 0,2998 g Bi_2O_3.

Ber.: C 27,76%, H 2,33%, Bi_2O_3 59,63%.

Gef.: C 27,62%, H 2,20%, Bi_2O_3 59,50%.

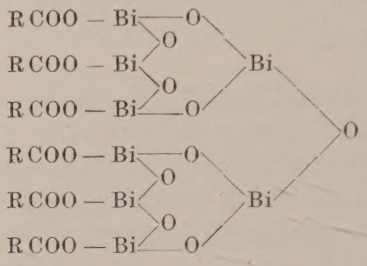
Die nachstehende Übersicht gibt in der ersten Rubrik an, wie groß der Gehalt des Salzes an Säure ist, in der zweiten, wieviel von dieser, die Gesamtsäure gleich 100 gesetzt, schließlich abgespalten wurde; die dritte bezeichnet den Anteil an Säure, der dann noch an das Metall, bezogen auf 100 Teile Bi_2O_3, gebunden geblieben ist.

	% Säure des Salzes	davon abgespaltene %	an 100 Teile Bi_2O_3 gebunden geblieben %
Neutrales benzoesaures Wismut . .	64,11	74,87	39,66
Basisches benzoesaures Wismut . . .	28,89	0,116	39,41
Neutrales salicylsaures Wismut . . .	66,88	74,18	46,08
Basisches salicylsaures Wismut . . .	34,77	24,75	44,79
Neutrales protocatechusaures Wismut	69,27	74,76	50,26
Basisches protocatechusaures Wismut.	38,99	25,14	49,71
Neutrales gallussaures Wismut . . .	71,34	74,83	55,36
Basisches gallussaures Wismut . . .	41,38	25,14	54,89
Neutrales zimtsaures Wismut . . .	68,42	75,63	47,31
Basisches zimtsaures Wismut	38,06	24,22	48,37

Auch mehrere Tage hindurch fortgesetztes Erwärmen der wässerigen Suspensionen auf 100° zeitigte keine größeren Beträge.

Bei jedem Paar wurden also für den nicht abgespaltenen Säurerest ungefähr gleiche Zahlen erhalten, so daß anzunehmen ist, daß die Hydrolysierung nur bis zu einem ganz bestimmten Grade vor sich geht, um dann zum Stillstand zu kommen, und daß in beiden Fällen eine Verbindung gleicher Zusammensetzung resultiert, die unter den angegebenen Bedingungen hydrolytisch nicht weiter spaltbar ist. Von den in Arbeit genommenen Salzen wich als einziges das basische Benzoat von den anderen in seiner Zusammensetzung ab. Dieses am stärksten basische

Salz wurde nach einer von Godfrin angegebenen Vorschrift erhalten, der ihm die Formel:



zuschreibt. Setzt man in diese die verschiedenen Säurereste ein, so entfallen auf je 100 Teile Bi_2O_3

Benzoesäure	Salicylsäure	Protocatechusäure	Gallussäure	Zimtsäure
39,45	44,63	49,80	54,97	47,87

Diese Zahlen stimmen mit den aus den Versuchen erhaltenen gut überein, so daß obige Formel sich denjenigen basischen Salzen des Wismuts zugrunde legen läßt, deren Zusammensetzung annähernd konstant ist und durch den Einfluß von Wasser nicht wesentlich verändert wird.

Um die Salze solchen Bedingungen zu unterwerfen, wie sie bei innerlicher Darreichung im Magen herrschen, wurden einige von ihnen, wieder im Verhältnis 1:50, zwei Stunden lang unter öfterem Umschütteln mit 0,25 proz. Salzsäure auf 37° erwärmt. Gegenüber den vorher ermittelten Werten für die Benzoate und Salicylate: 74,87 %, 0,116 %, 74,18 % und 24,75 % ergaben sich diesmal die höheren: 79,22 %, 0,528 %, 77,40 % und 25,94 %.

In dem Bestreben, Salze von dem vorher charakterisierten Verhalten für die therapeutische Behandlung nutzbar zu machen, sollte man daher den Gesichtspunkt berücksichtigen, daß die Basizität der Wismutsalze durch geeignete Darstellungsmethoden bis zu der gekennzeichneten Zusammensetzung geführt wird.